UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 26

# DES BROMIDES VÉGÉTANTES

## A PROPOS

## D'UN CAS SUIVI D'AUTOPSIE

**Thèse pour le Doctorat en Médecine**

présentée et soutenue publiquement le lundi 8 juin 1942

PAR

**Élisée-Benjamin-André LARRIBAU**

Externe des Hôpitaux

Né à Billère (Basses-Pyrénées), le 26 juin 1916

JURY ..... MM JOULIA, professeur ..... *Président.*
LABAT, professeur ..... *Juges*
DAMADE, professeur ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIERE

18, Rue du Peugue, 18

—

1942

**LARRIBAU (Élisée-Benjamin-André).**

Des Bromides végétantes à propos d'un cas suivi d'autopsie. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 67 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 26*).

---

**LARRIBAU (Élisée-Benjamin-André).**

Des Bromides végétantes à propos d'un cas suivi d'autopsie. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 67 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 26*).

---

**LARRIBAU (Élisée-Benjamin-André).**

Des Bromides végétantes à propos d'un cas suivi d'autopsie. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 67 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 26*).

---

**LARRIBAU (Élisée-Benjamin-André).**

Des Bromides végétantes à propos d'un cas suivi d'autopsie. — Bordeaux, impr. Bière, 1942. In-8°, 67 p., pl. h.-t.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942. N° 26*).

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 26

# DES BROMIDES VÉGÉTANTES

## A PROPOS

## D'UN CAS SUIVI D'AUTOPSIE

**Thèse pour le Doctorat en Médecine**

présentée et soutenue publiquement le lundi 8 juin 1942

PAR

**Élisée-Benjamin-André LARRIBAU**

Externe des Hôpitaux

Né à Billère (Basses-Pyrénées), le 26 juin 1916

JURY ..... MM JOULIA, professeur ..... *Président.*
LABAT, professeur ..... } *Juges*
DAMADE, professeur ..... } *Juges*
DUBARRY, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIERE

18, Rue du Peugue, 18

1942

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

## PROFESSEURS

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale ..... | MAURIAC. DUPERIE. | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .. | ROCHER. |
| Clinique chirurgicale et gynécologique ..... | JEANNENEY. | Clinique médicale des maladies des enfants .... | CRUCHET. |
| Clinique chirurgicale ..... | PAPIN. | Chimie biologique et médicale ..... | MACHEBŒUF |
| Pathologie et thérapeutique générales ..... | CARLES. | Physique médicale et pharmaceutique ..... | WANGERMEZ. |
| Clinique d'accouchements.. | ANDERODIAS. | Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques ..... | BONNIN. |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique .. | DAMADE. | Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.. | JOULIA. |
| Anatomie ..... | VILLEMIN. | Clinique des maladies des voies urinaires ..... | DUVERGEY. |
| Anatomie générale et histologie ..... | G. DUBREUIL. | Clinique des maladies nerveuses et mentales ..... | DELMAS-MARSALET. |
| Hygiène ..... | LEURET. | Clinique d'oto-rhino-laryngologie ..... | PORTMANN. |
| Médecine légale et déontologie ..... | LANDE. | Toxicologie et hygiène appliquée ..... | LABAT. |
| Electroradiologie et clin. d'électricité médicale .. | RECHOU. | Hydrologie thérapeutique et climatologique ..... | CREYX. |
| Chimie ..... | CHELLE. | Clinique odonto-stomatologique ..... | DUBECQ. |
| Botanique et matière médicale ..... | GOLSE. | | |
| Pharmacie ..... | VITTE. | | |
| Physiologie ..... | FABRE. | | |
| Zoologie et parasitologie.. | SIGALAS. | | |
| Médecine expérimentale .. | AUBERTIN. | | |
| Clinique ophtalmologique.. | N. | | |

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie ..... | DUFOUR. | Obstétrique ..... | RIVIERE. MAHON. |
| Physiologie ..... | FRANCK. | Ophtalmologie ..... | BEAUVIEUX. |
| Médecine générale ..... | PIECHAUD. N. DE GRAILLY. FONTAN. BROUSTET. DERVILLEE. SARIC. DUBARRY. | Oto-rhino-laryngologie .... | DESPONS. |
| | | Dermatologie et syphiligraphie ..... | N. |
| | | Physique médicale ..... | N. |
| | | Chimie générale pharmaceutique et toxicologie.. | CASTAGNOU. |
| | | Histoire naturelle pharmaceutique ..... | GIRARD. |
| Chirurgie générale ..... | LOUBAT. MASSE. DARGET. MAGENDIE. POUYANNE. | Pharmacie ..... | MESNARD. GRANGER. |
| | | Histoire naturelle médicale et parasitologie .... | R. MANDOUL. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire ..... | N. | Physique médicale et pharmaceutique ..... | N. |
| Accouchements ..... | RIVIERE. | Anatomie ..... | J. BEAUVIEUX. |
| Puériculture ..... | FAUGERE. | Chimie minérale ..... | CASTAGNOU. |
| Zoologie et parasitologie.. | R. SIGALAS. | Botanique ..... | GIRARD. |
| Médecine légale ..... | DERVILLEE. | Pharmacie galénique ..... | MESNARD. |
| Urologie ..... | DARGET. | Bactériologie ..... | MOUREAU. |
| Législat. pharmaceutique.. | POPLAWSKI. | Physiologie ..... | LIARD. |
| Ophtalmologie ..... | BEAUVIEUX. | | |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

*Faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour l'aide matérielle et morale qu'ils m'ont toujours apportée.*

---

A MA FIANCEE

---

A MES FRERES ET A MES SŒURS

---

A MES BEAUX-FRERES ET A MES BELLES-SŒURS

---

A MES NEVEUX

---

A TOUS MES PARENTS

---

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

---

A ceux chez lesquels j'ai été externe :

Monsieur le Professeur GUYOT;

Monsieur le Professeur agrégé MASSE;

Monsieur le Professeur LEURET;

Monsieur le Professeur DAMADE;

Monsieur le Docteur E. DUBOURG;

A ceux chez lesquels j'ai fait fonction d'interne :

Monsieur le Docteur CHENUT;

Monsieur le Professeur JOULIA;

A la mémoire de Monsieur le Dr. BOISSERIE-LACROIX;

Monsieur le Professeur AUBERTIN.

---

A Monsieur le Docteur LARTIGAUT

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
OFFICIER D'ACADÉMIE

*Auprès duquel nous avons goûté un précieux enseignement et qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et notre profond respect.*

# INTRODUCTION

Le chapitre de la pathologie cutanée concernant les éruptions médicamenteuses s'agrandit de jour en jour au fur et à mesure de l'apparition de nouveaux produits que la pharmacopée met à la disposition de la thérapeutique.

Si l'immense majorité des patients supporte sans encombre et pendant longtemps l'introduction dans leur organisme des substances pharmaco-dynamiques, il est un petit nombre d'individus qui, soit à cause de la nature même de la substance, soit à cause de leur voie d'introduction, soit enfin en raison d'une susceptibilité particulière, sont l'objet de manifestations pathologiques variées pouvant intéresser tel ou tel territoire de l'économie. Parmi ces territoires, le revêtement cutané occupe une place prépondérante.

Il est une grande quantité de médications qui, soit de prime abord, soit après une imprégnation parfois très longue, sont capables de produire sur la peau des réactions importantes. Parmi ces substances, certaines sont d'un emploi courant, comme, par exemple, les iodures dans la thérapeutique de la syphilis, des mycoses, des états artérioscléreux, les bromures dans les affections neuropathologiques. Or, ces groupes de substances peuvent donner chez différents malades des manifestations cutanées de nature extrêmement variées. Mais les bromides et les iodides présentent de grandes analogies. Ce sont les manifestations dues aux bromes, et en particulier les bromides végétantes, que nous nous proposons d'étudier dans ce modeste travail.

Le terme de bromide est philologiquement peu correct, mais sa brièveté l'a fait consacrer par l'usage. Les bromides sont des dermites ou toxicodermies consécutives à l'absorption d'un composé bromé; nous nous aiderons pour cette étude de quelques observations de malades atteints de bromides et en particulier d'une malade que nous avons pu suivre récemment dans le service de notre Maître, le Professeur Joulia.

En terminant, nous tenons à remercier ici le Professeur Labat, qui a pratiqué dans son laboratoire de toxicologie et d'hygiène appliquée avec son assistant, M. Servanton, de nombreux dosages dont nous sommes heureux de publier la technique et les résultats qui constituent une contribution intéressante à l'étude des bromides.

## ÉVOLUTION DES IDÉES

Quand on étudie les bromides, on est frappé par la richesse des travaux publiés sur cette question, tant au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental. Il semble que ce groupe d'éruptions cutanées ait été un sujet d'études attrayant non seulement de la dermatologie, mais encore de la pharmacologie.

Malgré les nombreuses recherches histologiques, chimiques et physio-pathologiques, toutes les questions qui se réfèrent aux bromides ne sont pas encore élucidées; il reste toujours beaucoup de points obscurs, surtout concernant la pathogénie; cela demande encore des études ultérieures et de nouvelles expérimentations. Si nous voulons, en effet, pénétrer la pathogénie de cette affection cutanée, nous trouvons une grande variété de vues de la part des dermatologistes.

Sans vouloir rapporter ici les différents travaux faits sur ce sujet, nous en donnerons un très court aperçu.

Au début, on ne mit pas sur le compte du brome les éruptions bromiques et cela pouvait être vraisemblable, parce que tous les patients soumis au traitement bromuré n'étaient pas frappés de cette affection. Puis certains auteurs acceptèrent que le brome fût l'élément producteur d'une partie seulement des affections que l'on met aujourd'hui sur le compte de cet halogène. On croyait que seules les éruptions à base infiltrées étaient dues à l'élimination de brome (Pellizzani et Auspitz) et on admettait au contraire que les formes érythémateuses étaient des manifestations du système nerveux vaso-moteur stimulées par l'action du brome.

Plus tard, pourtant, on a attribué au brome et à ses préparations une action spécifique plus directe sur le tissu cutané et les organes glandulaires de la peau. Les bromides étant des altérations cutanées produites par l'élimination du brome au niveau des organes glandulaires de la peau, spécialement des glandes sébacées (Kaposi, Mesnier, Noemenn, Jacquet).

En ayant admis l'action directe de ce médicament sur la peau et spécialement sur les organes glandulaires et folliculaires, on eut alors le désir de rechercher le brome au niveau des sécrétions et surtout au niveau des glandes de la peau. Si au début, les recherches ne furent pas concordantes, elles aboutirent par la suite à un résultat positif. On commença aussi à mettre en évidence les altérations anotomo-pathologiques provoquées par le brome au niveau de la peau.

On voulut ensuite voir si certains facteurs individuels, organiques ou fonctionnels, ne pouvaient coopérer à la production des éruptions bromiques et Fere (1903) montra que le développement des bromides se voyait chez des sujets présentant de l'hypochlorhydrie gastrique. Cette question fut reprise par Pasini qui nota même des états d'achlorhydrie, mais abandonnée à la suite d'observations d'états d'hyperchlorhydrie par Chirivino.

Du côté de l'histo-pathologie, les recherches furent toujours plus étendues et on étudia non seulement les bromides à caractères irritatifs simples, mais surtout celles de natures infiltrées, bromides noueuses, pustulo-noueuses et tuberculeuses.

On reproduisit expérimentalement des bromides chez le lapin, la souris et le chien en leur administrant les différents composés bromurés; en particulier, chez le chien, on eut une véritable acné bromique (Guerrieri, 1927). Cet auteur mit en évidence la présence du brome dans les tissus cutanés où il s'est fixé jusque même sur les poils. Cet auteur a repris l'étude histo-patologique des lésions, tant chez l'animal que chez l'homme. Il a enfin mis en évidence la présence de néphrite accompagnant toujours les bromides.

A ce moment-là aussi, Pasini qui déjà avait étudié les

bromides en 1906, reprit cette question et démontra la présence de brome dans les lésions végétantes, le pus et la sérosité des pustules ou des bulles. La première recherche de brome dans les produits pathologiques avait été faite par Guthmann (1878), qui disait l'avoir trouvé dans le contenu purulent des efflorescences pustuleuses. Cette affirmation parut douteuse pour plusieurs auteurs, car cela ne fut jamais confirmé jusqu'aux travaux de Pasini.

Plusieurs auteurs, tels que Jadassohn, Wile, Wight et Smith, Bechet, Andrevos, Crawford, Guy et Jacob, d'autres encore et surtout des Américains, montrèrent que l'élimination du brome par les urines étaient favorisée et activée par l'injection intraveineuse du sérum salé.

Scomazzoni eut l'occasion de faire une cuti-réaction au bromure de sodium chez un enfant ayant une forme érythémato-papuleuse de bromide et eut une réaction rappelant les lésions que présentait le malade.

Bruno Bloch, chez une de ses malades, reproduit expérimentalement des bromides végétantes, non seulement avec des cuti-réactions au bromure de potassium, mais aussi avec les composés iodés, fluorés, de la cantharide, de la soude.

Enfin Milian, étudiant les bromides, y voit un bel exemple de l'activité biotropique du bromure sur les germes saprophytes de la peau produisant de véritables pyodermites.

Nous reprendrons quelques-uns de ces derniers travaux au chapitre de la pathogénie.

## ETIOLOGIE

Les accidents dus au brome sont de deux variétés : d'origine externe et d'origine interne.

On rencontre les accidents d'origine externe, surtout chez les ouvriers des usines bromhydriques qui peuvent être atteints par la projection de gouttelettes ou brûlés par ce produit.

Chez 50 % de ces ouvriers, l'acide bromhydrique produit de ces brûlures et 12 % sont atteints de bromodermies très polymorphes allant du prurit simple aux lésions érythémateuses, eczématiformes, acnéiformes ou ulcéreuses. Les vapeurs de brome, le bromoforme (même à doses modérées) peuvent déterminer ces accidents.

Ce sont surtout les accidents d'origine interne que l'on observe; particulièrement ceux d'origine médicamenteuse.

Les nourrissons, les enfants, sont fréquemment touchés tant il est usuel que le brome leur soit donné pour convulsions, agitation nocturne, épilepsie, chorée, somnambulisme, ou chez le nourrisson à l'occasion des vomissements ou de la percée dentaire.

Chez l'adulte, l'épilepsie est surtout la raison des bromodermies : une observation que nous rappelons plus loin en est le type; mais on les rencontre aussi au cours du traitement d'autres affections.

Le brome est éliminé par le lait si bien que divers auteurs, tels que Barthélemy, puis plus récemment Sezary, Lefèvre et Horowitz, Spillmann et Watrin, ont publié des cas de bromides végétantes chez des nourrissons dont la mère prenait

une médication bromurée. On a noté enfin des bromides par transmission placentaire (Castello).

Voyons maintenant quels sont les médicaments que l'on emploie.

Le bromure de potassium vient en première ligne, puis les polybromures (sirop aux trois bromures du *Codex*), le bromure de sodium, le bromure d'ammonium, le bromure de calcium, sont les agents provocateurs des bromides. Lorsqu'il y a des ordonnances magistrales, il est facile de retrouver la cause des accidents cutanés. Mais fréquemment, le bromure est dissimulé dans des spécialités qui deviennent de jour en jour plus nombreuses. Voici un exemple :

**Observation I**

*Bromides végétantes chez un enfant nourri au sein et dont la mère prenait régulièrement une poudre « anti-épileptique ».* (Spillmann et Watrin, *Ann. de dermat. et syphil.*, n° 9, sept. 1934.) *Résumé d'observation.*

Une jeune femme présente à la consultation sa fillette âgée de 6 mois qui est atteinte depuis trois mois de tumeurs cutanées de dimensions variables, mais d'aspect identique, présentant tous les caractères de bromides végétantes. L'enfant est exclusivement nourrie au sein. En interrogeant la mère, on apprenait que celle-ci souffre depuis son enfance de crises comitiales contre lesquelles elle utilisa longtemps le gardénal. S'étant fiée à une réclame parue dans un journal, elle chercha dans un médicament nouveau dont elle ignorait la composition chimique, une efficacité plus grande et elle absorba chaque jour pendant six mois, quatre comprimés d'une poudre « anti-épileptique ». Une analyse très simple permit de constater la composition presque exclusivement bromurée de ces comprimés et les recherches analytiques identifièrent la présence de brome dans les urines et dans le lait de la mère.

Dans les spécialités, comme dans certaines formules, l'iodure est souvent associé au bromure, si bien que les accidents

cutanés en éprouvent quelques modifications. L'adjonction d'iodure amène le plus souvent des formations bulleuses.

Nous croyons intéressant de dire que les accidents cutanés apparaissent à la suite d'une absorption infime de bromure ou au contraire, après l'absorption de très grandes quantités échelonnées sur plusieurs années. Dans un cas de bromide bulleuse de Carrera dont nous rappellerons plus loin l'observation, la malade avait reçu en injection intraveineuse le contenu d'une ampoule de 10 cc. contenant 0 gr. 50 de bromure de calcium. Au contraire, la malade dont nous exposons plus loin l'observation détaillée avait pris depuis 25 ans environ, 13 kg. 500 de bromure de potassium.

## ETUDE CLINIQUE

Du point de vue de l'état général, la prise de médicaments bromurés n'apporte dans la plupart des cas aucune modification importante.

Signalons toutefois qu'une imprégnation bromurée prolongée peut amener un certain degré d'indifférence, d'omnubilation ou même de torpeur.

Il faut noter aussi que plusieurs auteurs ont signalé des signes de néphrite associés aux bromides.

Du point de vue cutané, le polymorphisme des lésions est considérable et les manifestations peuvent se présenter sous la forme de toutes les lésions cutanées élémentaires. Nous ferons remarquer que nous n'avons pas trouvé dans la littérature des lésions purpuriques.

D'une façon générale, ces lésions sont torpides, indolores, non prurigineuses et par conséquent non défigurées ou irritées par les grattages.

Ces lésions peuvent enfin s'infecter secondairement à partir des saprophytes banaux et voir leur aspect ainsi considérablement modifié.

Nous ferons l'étude clinique des bromides en les envisageant sous les principales formes :

Formes érythémateuses.
Formes bulleuses.
Formes pustuleuses.
Formes végétantes.

## I. — Bromides érythémateuses.

Ces premières sont peu caractéristiques et ne diffèrent guère des éruptions constatées à la suite d'absorption d'autres toxiques. Ce sont des érythèmes faiblement prurigineux à forme de roséole, d'érythèmes en placards plus ou moins étendus, d'urticaire, d'érythèmes polymorphes et érythèmes noueux. Ces formes sont assez rares, mais nous allons en donner deux exemples typiques.

### Observation II

*Erythrodermie généralisée consécutive à des injections intraveineuses guérie par le calcium.* (R. S. Mach, *Rev. méd. Suisse rom.*, 49, 286.289, 25 avril 1929.) *Résumé d'observation.*

Un homme de 53 ans entre dans la Clinique Dermatologique du Professeur Du Bois, à Genève; on pose le diagnostic de dermite eczématiforme de causes externes probables, chez un vannier qui fait et peint des meubles de rotin. Les traitements locaux se révélant insuffisants, le traitement externe n'amenant pas une rapide amélioration, on institue un traitement bromuré intraveineux. La dose est de 10 ccc. de solution de bromure de sodium à 10%. Les injections sont bien supportées, le prurit diminue; mais après la sixième injection, le malade présente comme un érythème solaire : une rougeur de tout le tégument accompagnée de sensations de chaleur vive. Trois jours après le début, survient une desquamation généralisée, desquamation fine tout d'abord, puis en larges lamelles mettant à nu un derme tendu, rouge et suintant. Les squames parallèles aux plis cutanés sont spécialement imposantes au niveau des plis de flexion et autour de l'ombilic. Des lambeaux épais d'une peau hyperkératosique se détachent des mains. Les cheveux et les poils ne sont pas touchés, les ongles par contre, présentent à leur base le sillon unguéal de Beau. La physionomie générale de l'éruption est celle d'un pemphigus foliacé. Pendant trois semaines, malgré des traitements locaux et une thérapeutique générale continue

(hyposulfite de soude, auto-hémothérapie, etc...), cet état persiste. Notre malade conserve néanmoins ses forces et son appétit. Il reste constamment apyrétique, sans présenter aucune modification des ganglions, de la rate ni de ses différents systèmes.

Un traitement calcique par injections intraveineuses de 10 cc. de gluconate de calcium quotidiennes améliore rapidement le malade. Après vingt jours, le tégument a repris son aspect normal.

**Observation III**

*Bromide à forme d'érythème polymorphe.* (Scomazzoni, XXII[e] riunione della Societa Italiana di Dermatologia e sifilografia. Observation citée par Pasini, *Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilologia*, 1927, p. 1626.) *Résumé d'observation.*

Il s'agit d'un enfant de quelques mois qui présente aux avant-bras et aux pieds des lésions du type érythémato-papuleux de couleur rouge cyanotique. Cette dermatose, tant par son siège que par sa morphologie, pouvait faire penser à un érythème polymorphe. Dans l'histoire de cet enfant, on note l'absorption d'un sirop pour calmer une toux coqueluchoïde. On fit à cet enfant plusieurs cuti-réactions avec les différents médicaments que l'on peut donner dans la coqueluche (quinine, morphine, bromure de sodium), la cuti-réaction au bromure de sodium fut positive, ce qui permit de faire le diagnostic.

**II. — Bromides bulleuses.**

Il s'agit là aussi d'une forme rare, observée le plus souvent dans les iodides.

Nous allons en donner deux exemples typiques :

**Observation IV**

*Bromides bulleuses du nourrisson. Réactions cutanées expérimentales.* (Sézary, Lefèvre et Horowitz, *Bull. Soc. Franç. de dermat. et syphil.*, 39, 508-510, avril 1932.) *Résumé d'observation.*

Il s'agit d'un nourrisson qui absorbait depuis deux mois 60 cg. par jour de bromure de calcium. L'éruption était disséminée surtout

sur les avant-bras et les jambes, chaque lésion débutait par une bulle grosse comme une lentille, à contenu séreux, bien tendue, non ombiliquée et reposant sur une base légèrement infiltrée, entourée d'un halo rouge vif se dégradant vers la périphérie. Après quarante-huit heures, la lésion avait triplé de volume, s'était ombiliquée; tandis que le centre déprimé se recouvrait d'une croûte, la périphérie restait encore un temps bulleuse, en couronne, elle-même toujours cernée d'un halo érythémateux. Les bulles très résistantes conservaient jusqu'au bout, sans se rompre, leur aspect séreux. Une dizaine de jours après la suppression du médicament, aucune poussée bulleuse nouvelle ne se manifesta. L'intérêt de cette observation se double d'une reproduction expérimentale sur le sujet d'une réaction bulleuse par cuti-réaction sept jours après une scarification avec un vaccino-style trempé dans une solution de bromure de sodium à 10%.

**Observation V**

*Bromides bulleuses survenues après une injection contenant* 0 *gr.* 50 *de bromure de calcium.* (Carrera, *Prensa med. argent.*, n° 31, p. 1500, 2 août 1939.) *Résumé d'observation.*

A, 39 ans, ayant présenté de l'eczéma au niveau des bourses, on lui ordonna quelques injections intraveineuses de 10 cc. d'une solution contenant 0 gr. 50 de bromure de calcium. Après la première injection et quelques heures seulement après, il parut sur tout le corps des bulles qui constituèrent rapidement une éruption généralisée, tout cela se passa chez lui, et quand on le vit vingt jours après la parution de cette éruption, les membres supérieurs étaient envahis, principalement la région externe et le dos de la main, la paume étant libre; les bulles se voyaient aussi sur les parties latérales et antérieure du thorax. Pas de bulles dans le dos ni dans la région épigastrique. Au niveau des membres inférieurs, les régions internes, externes et postérieures des cuisses, les genoux (sur leurs faces antérieures et postérieures), le dos des pieds étaient atteints, les autres parties étant indemnes. A noter que l'on ne voyait pas de

bulles sur le visage, pas plus que sur les muqueuses génitales et buccales.

Les bulles étaient développées sur un fonds de peau saine, avec un halo érythémateux et prurigineux. Elles n'étaient confluentes en aucun point. De dimensions variables : lenticulaires en général, avec un contenu franchement séreux. Les bulles se rompaient rapidement, laissant une surface érosive rose peu sécrétante et formant par endroits une croûte peu épaisse et jaunâtre.

### III. — Bromides pustuleuses.

Ce sont les formes les plus fréquentes, ce sont celles désignées sous le nom d'acné bromique, fort rapprochées de celles connues sous le nom d'acné iodique. L'acné bromique est du moins la forme la plus simple de ces lésions pustuleuses.

Dans les régions pileuses s'observent des pustules folliculaires plus ou moins volumineuses, variant comme dimensions d'une tête d'épingle à une lentille, débutant par des saillies papuleuses rose clair, puis plus tard foncées ou violacées et centrées par une pustule qui n'a pas la réaction inflammatoire violente du furoncle ou de l'anthrax. Les pustules siègent surtout à la face et au tronc comme l'acné vulgaire.

Les cicatrices qui résultent de la guérison de ces pustules acnéiques sont déprimées, violacées et pour ainsi dire indélébiles.

Les pustules d'acné peuvent augmenter en nombre et aussi confluer si le traitement bromuré n'est pas interrompu. Parfois les pustules confluantes forment de véritables macarons analogues à ceux du kérion. Les macarons sont aplatis, saillants de 2 à 4 mm., d'un rouge chair musculaire sur lesquels on observe de petits points purulents relevant de folliculite. La pression aux extrémités d'un diamètre fait sourdre du pus. Evolution torpide capable d'évoluer des mois et des années chez les épileptiques absorbant du bromure pendant des temps aussi longs. Ces papules en nappes peuvent s'exulcérer, s'ulcérer même, donnant de véritables plaies suppurantes.

**Observation VI**

*Acné bromique chez un nourrisson de trois mois.* (Milian, *Paris Méd.*, p. 272, 21 mars 1925.) *Résumé d'observation.*

Un nourrisson âgé de 3 mois est amené par sa mère pour éruptions apparues sur le visage depuis trois semaines; il a également quelques éléments sur la fesse gauche ainsi que sur les cuisses et les jambes. C'est au visage que la lésion est la plus apparente et la plus abondante. Il existe en effet sur la face une vingtaine d'éléments éruptifs, variant comme dimensions entre celle d'un grain de millet et une pièce de 50 centimes et même 1 franc; les lésions les plus petites sont constituées par une véritable pustule du volume d'une grosse tête d'épingle entourée d'une aréole rouge assez infiltrée, donnant à l'ensemble de l'élément le volume d'un grain de millet. C'est surtout au front et au menton que l'éruption revêt ce type. Sur les joues, la confluence de ces pustules amène la formation de placards saillants, de 2 à 3 mm., arrondis ou ovalaires, rouge violacé, à la surface desquels il est possible de retrouver des pustulettes analogues à celles du front. Lorsqu'on serre ces placards en les saisissant par un de leurs diamètres, on fait sourdre un peu de pus de ces vésiculo-pustules comme dans le kérion. Certains éléments sont cicatrisés au centre et en activité à la périphérie; l'ensemble de ces placards donne aux doigts une sensation de résistance très grande, véritable infiltration. Certains éléments du début, du volume d'un grain de millet ou d'une lentille, apparaissent en effet comme une saillie hémisphérique rouge où la pustule folliculaire n'est pas encore appréciable. Par ailleurs, l'enfant présente un certain degré d'apathie et de somnolence. Cet enfant avait été traité pour des vomissements avec un sirop contenant du bromure de sodium.

Un exemple d'acné confluent nous est fourni par l'observation suivante :

### Observation VII

*Acné bromique confluente au niveau des membres inférieurs.* (Milian, *Paris Méd.*, p. 274, 21 mars 1925.) *Résumé d'observation.*

Il s'agit d'un enfant de 16 ans qui entre à l'hôpital pour des plaies de la jambe droite survenues depuis deux mois. Il présente un vaste placard végétant de 25 cm. de hauteur environ sur 20 cm. de largeur, d'une coloration rouge rosé, de forme vaguement arrondie ou polycyclique, à limites bien régulières et siégeant sur la face antéro-interne du tiers inférieur de la jambe. Au centre du placard, il existe deux ou trois petits îlots de peau presque saine. Sur le placard lui-même, on constate une infinité de petits pertuis centrés tantôt par un poil, tantôt par une fine cupule, vestige d'un follicule d'où sort une sécrétion purulente verdâtre. En serrant le placard par les deux extrémités d'un de ses diamètres, on fait sourdre par les orifices des follicules pileux de petits éléments blanchâtres analogues à des vermiottes ou aux vers comédoniens. Après l'expulsion de ce vermiotte, il sort un petit écoulement sanguin peu abondant. A la périphérie du placard et à une certaine distance de lui, on trouve quelques petits éléments papuleux, de la dimension d'un grain de millet à une lentille, de même couleur que le placard avec, au centre, un follicule pileux pustuleux, qui sont incontestablement la lésion élémentaire dont la confluence forme le grand placard de la jambe. La malade raconte d'ailleurs que c'est ainsi que sa « plaie » a commencé, on retrouve en outre, çà et là, quelques éléments acnéiformes pustuleux centrés par un poil et qu'on retrouve aussi sur le bras droit et l'avant-bras gauche. C'est la première fois qu'elle présente une éruption semblable. Cette malade a depuis l'âge de 14 ans de véritables crises d'épilepsie. A cause de cela et pour éviter le retour des crises, elle absorbe journellement une potion au bromure de potassium dont il nous est impossible de connaître la teneur exacte en bromure. Il est probable que cette malade absorbe 2 gr. de bromure par jour.

### IV. — Les bromides végétantes.

Elles ne sont peut-être qu'une variété ou une complication des précédentes, elles sont plus rares, mais leur aspect est pathognomonique. Le terme de *bromoderma tuberosum*, celui encore de bromide papulo-tuberculeuse végétante, traduisent bien les analogies de ces lésions avec celles d'une tuberculose cutanée véruqueuse, mais l'analogie est cependant lointaine.

Il s'agit de plaques faisant une saillie nummullaire, plus ou moins étendue, de la dimension d'un pois à celle d'une grande paume de main, siégeant à la face, surtout au nez et aux membres, surtout aux inférieurs.

Nous allons décrire en détail ces lésions à propos d'un cas clinique observé il y a quelques semaines dans le service de Clinique dermatologique de notre Maître, le Professeur Joulia; l'observation de cette malade a été prise par le Docteur Fallot et notre ami, M. L'Epée, interne du service.

#### Observation VIII

Catherine G., 41 ans, entre à l'hôpital du Tondu dans le service du Professeur Joulia pour lésions cutanées apparues il y a deux mois environ. Ses antécédents personnels présentent quelques points qu'il est important de signaler.

Née à terme, elle présente une croissance normale, tant au point de vue psychique qu'au point de vue somatique jusque vers l'âge de 13 ans. Puis son psychisme subit des modifications qui font qu'elle ne passe pas son examen primaire (elle a de la peine à fixer ses idées, elle ne fait pas attention); à l'âge de 17 ans, elle présente pour la première fois une crise d'épilepsie du type généralisé. Ses crises surviennent à intervalles irréguliers, tous les huit ou quinze jours. On ne possède malheureusement pas de renseignements sur la façon dont se passent ces crises d'épilepsies dont le symptôme dominant est que la malade se souille dans son lit à cette occasion. Ce sur quoi tout son entourage est d'accord, c'est sur sa déchéance

Fig. 1. — Bromides végétantes (Observation VIII). Malade du professeur Joulia.

intellectuelle de plus en plus marquée et qui semble s'aggraver un peu plus après chaque crise.

Un médecin consulté dès les premières manifestations de cet état, prescrit du bromure de potassium à la dose quotidienne de 1 gr. 50. Ce bromure était acheté chez le pharmacien par livre et était préparé par la famille sous forme de potion au moment de l'emploi. Les prises de ce médicament furent régulières et s'échelonnèrent sans interruption de l'âge de 17 ans à l'époque actuelle. Ce qui fait que la malade a absorbé le poids total de 13.500 gr. de bromure !

Sur l'étiopathologie de ces crises, nous n'osons pas trop nous prononcer. Dans ses collatéraux, on retrouve seulement un enfant mort-né survenu avant la malade en question et le fait que sa mère serait morte à 45 ans d'ictus apoplectique.

Cette malade aurait présenté de l'acné depuis qu'elle prend du bromure.

Signalons encore qu'elle a été réglée à l'âge de 11 ans, a eu des règles normales et ménopausée à 40 ans. Par ailleurs, elle a subi en juin 1940 l'ablation du sein droit pour néoplasme par la méthode de Willy-Meyer.

A son entrée à l'hôpital, le 27 février 1942, on se trouve en présence d'une femme paraissant plus âgée qu'en réalité, couchée sur son lit dans un état de prostration marqué et frappant, en dehors des lésions cutanées, par sa maigreur. Dès le début de l'interrogatoire, on a beaucoup de peine à avoir quelques renseignements sur ce qui l'a conduite à l'hôpital. Elle paraît indifférente ou omnubilée même, ne répondant que par monosyllabes et après un intervalle assez long de réflexion pendant lequel elle reste muette. Certaines même de ces questions semblent au contraire la réveiller de sa torpeur; par exemple : nous lui avons demandé si elle avait été soignée pour syphilis et elle a ébauché à ce mot un sursaut d'indignation.

Les lésions cutanées siègent sur presque tout le corps, mais on en trouve surtout sur la face, au niveau du front, au-dessus de la lèvre supérieure, sur la région mentonnière, sur le cuir chevelu, où elles sont disséminées sans ordre, sur le tiers supérieur de la région dorsale et en particulier au niveau des fosses sus-épineuses. Par ailleurs, d'autres régions du corps sont indemnes, l'abdomen, la face anté-

rieure du cou, les pieds, l'avant-bras droit. Dans l'ensemble, ces lésions frappent par leur symétrie.

On trouve, disséminées dans la région précitée, des lésions se ramenant à plusieurs types différents :

1° Des lésions d'acné pustuleuse : papules arrondies, rouge violacé, infiltrées, faisant saillie sur le tégument environnant et présentant en leur centre un foyer de nécrose d'où s'échappe une gouttelette de pus. Ces papules sont souvent isolées mais peuvent aussi s'acminer et former des placards à contours polycycliques;

2° Des lésions tuberculeuses, du volume d'un pois à celui d'une noisette, franchement surélevées au-dessus du tégument voisin et présentant par endroits des ulcérations irrégulières, les unes purulentes et saignantes, les autres ayant déjà évolué et couvertes d'une croûte impétigineuse ou noirâtre;

3° Des végétations nées, soit sur simple base érythémateuse, soit surplombant les lésions précitées, végétations nettement caractérisées, fortement turgescentes entre lesquelles sourd un séro-pus abondant qui coagule sur place. Ces lésions également sont isolées ou acminées. Elles arrivent dans ce cas à former de larges boursoufflures de la peau à contours irréguliers et polycycliques. Autour de ces éléments, un liseré rouge violacé marquant la zone d'extension, et souvent également, de la desquamation épidermique. Ces lésions, suivant la comparaison classique, prennent quelquefois l'aspect en macarons, mais sont dans l'ensemble fort irrégulières dans leur forme.

En quelques points, des lésions tuberculo-végétantes et papillomateuses aplaties et en voie de régression manifeste. Subjectivement, les lésions ne sont pas douloureuses et on ressent au toucher une impression de mollesse donnant la sensation de velours mouillé.

L'examen complet des différents appareils et spécialement du système nerveux ne montre rien à retenir.

Cette malade n'a pas présenté d'hyperthermie. Son pouls est resté aux environs de 70. Sa tension artérielle prise à l'oscillomètre de Pachon était à son entrée à l'hôpital de :

| | |
|---|---|
| Maxima | 15 |
| Minima | 8 |
| Indice | 3 |

**Evolution.** — Dès son entrée à l'hôpital, le bromure a été supprimé et on lui a substitué le gardénal. Localement, on a fait des lavages antiseptiques au sulfate de cuivre, on lui a donné de l'adrénaline *per os*, les lésions cutanées, sous l'effet de cette suppression et de ces soins locaux, loin de régresser, ont connu au contraire un regain d'activité; les nodules tuberculo-ulcéreux séparés jusque-là par des intervalles de peau saine, se sont réunis entre eux, les placards végétants se sont agrandis et la papillomatose a subi une recrudescence marquée. Ces faits ont duré une quinzaine de jours pendant lesquels les crises d'épilepsie ont continué à survenir et on a noté une légère amélioration du psychisme.

Le 13 mars 1932, le psychisme de la malade semble baisser de nouveau de plus en plus, les crises d'épilepsie se sont maintenues : crises vraies, une à deux par jour et nombreuses absences. Certaines sont particulièrement violentes, laissant la malade complètement épuisée, sombrant dans un sommeil stertoreux.

Le 16 mars 1942, depuis quelques jours, la malade se préoccupe beaucoup des visages qui l'entourent, qu'elle prétend tour à tour ne pas reconnaître et connaître depuis longtemps.

Après plusieurs jours de refus total d'alimentation, elle semble aujourd'hui prise d'une véritable boulimie.

Localement, les lésions s'affaissent visiblement. Les éléments du front sant réduits à de petites élevures brunâtres. Les végétations périnasales ne présentent plus qu'une surface croûteuse, souvent ulcérées par les grattages, mais nettement moins saillantes.

Parallèlement, un amaigrissement notable se fait sentir avec déchéance de l'état général et mort le 21 mars, sans que rien ne le fisse prévoir vingt-quatre heures auparavant.

Examens complémentaires :

*Urines* :

Analyse chimique :

18 février :

Volume ..... 700 cc.

Couleur jaune.

Aspect louche.

Sédiment léger.

Réaction hypoacide.

| | | |
|---|---|---|
| Densité | 10,28 | |
| Urée | 8,80 | par litre |
| Phosphates | 1,60 | — |
| Chlorure | 13,60 | — |
| Albumine | 0,13 | — |
| Glucose | 2,35 | — |
| Acétone | 0 | — |

20 mars :

Albumine ..... 1,16 par litre

Examen microscopique du sédiment. — Débris épithéliaux. Assez nombreux leucocytes isolés ou en amas. Quelques cristaux de $Po^3Mg\ NH^4$. Quelques cellules du rein.

Dosage du brome :

Le 7 mars : 720 mg. par litre d'urine.

Le 18 mars : 535 mg. par litre d'urine.

Le 7 mars : phénol-sulfone-phtaléine : 69%.

Il a été impossible de faire la constante d'Ambard.

*Sang* :

9 mars :

| | | |
|---|---|---|
| Urée | 0 gr. 22 | par litre |
| Glucose | 1 gr. 42 | — |

B. W., réaction négative.

4 mars (formule hémoleucocytaire) :

| | |
|---|---|
| Hémoglobine | 90% |
| Globules blancs | 8.000 |
| Globules rouges | 3.560.000 |
| Polyneutro | 76% |
| Lympho | 8% |
| Mono | 12% |
| Eosino | 4% |

Hématies normales. Réticulocytes et globulins au taux normal.

*Liquide céphalo-rachidien* (analyse faite par le Docteur Mougneau) :

6 mars :

Cellule de Nageotte 1,32 éléments par mmc.

Culot de centrifugation hématique.

Absence de germe au gram et au ziehl.
B. W. négatif.

7 mars :

Benjoin : + + + + + + — — — + + + — + +
Dosage du brome..... 680 mg. par litre

**Biopsie.** — On prélève en masse deux éléments végétants, ainsi que la peau saine périphérique au niveau de l'avant-bras gauche pour un examen histologique.

Pour l'examen du pus, on abrase la partie supérieure d'un élément, la partie inférieure se présente comme une éponge contenant du pus dans ses mailles : ce pus s'est révélé contenir du streptocoque.

*Résultats de l'examen microscopique* fait par le Docteur Mougneau : L'épiderme hyperacanthosique présente une hyperkératose assez marquée. La couche cornée desquame en fines lamelles. On note des golfes cornés assez profonds de place en place. Conservation des cellules à éléïdine. Pas de parakératose. Il y a d'autre part, allongement des espaces interpapillaires. Le chorion, très lâche, œdémateux dans la région des papilles, est parcouru par des capillaires dilatés, parfois vides, parfois bourrés d'hématies. Plus profondément dans le derme proprement dit, les faisceaux collagènes sont pénétrés par un infiltrat qui les dissocie, infiltrat constitué par des cellules lymphoïdes et polynucléaires, ces derniers dominant. En certains points, on voit des micro-abcès importants.

Pas de modifications notables des glandes sébacées et des follicules pileux.

**Nécropsie.** — On pratique une nécropsie complète après vingt-quatre heures et on ne découvre aucune lésion particulière. On prélève des fragments d'organes en vue de la recherche et d'un dosage éventuel du brome. Ces fragments d'organe sont envoyés au Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène appliquée du Professeur Labat, à la Faculté. Nous donnerons les résultats de ces analyses dans un paragraphe spécial consacré à l'étude de l'élimination du brome dans l'organisme.

On envoie aussi au laboratoire de la Clinique Dermatologique un fragment de foie et de rein fixés dans du Bouin, en vue d'un

examen histologique pour rechercher les lésions possibles. Voici les résultats de cet examen :

*Foie.* — L'aspect du foie est sensiblement normal. La disposition trabéculaire est conservée. Il n'y a pas de stéatose. Les cellules hépatiques contiennent du pigment. Les noyaux sont réguliers, pas de nucléolyse. On note un état de congestion modéré. Les espaces de Kiernan sont envahis par un infiltrat assez abondant en certains points de cellules lymphoïdes. Il n'y a pas de sclérose à ce niveau.

*Rein.* — Tuméfaction et congestion des glomérules. Pas d'épaississement de la capsule de Boumann. Les tubuli sont altérées, les cellules tuméfiées. Disparition fréquente des noyaux. On note en certains points un infiltrat de cellules lymphoïdes avec quelques polynucléaires.

Les vaisseaux sont dilatés et bourrés d'hématies.

En résumé, état de congestion intense du rein, avec tuméfaction des cellules du tubuli.

*Dosage du brome dans divers tissus.*

(*Nous rapportons ici intégralement le travail effectué récemment par le Professeur Labat et M. Servanton.*)

A l'autopsie, on a prélevé de la peau saine et de la peau malade, du foie, du rein, du corps thyroïde, les surrénales et du cerveau, en vue d'y rechercher et d'y doser le brome.

La minéralisation des tissus a été effectuée par calcination en présence de magnésie, méthode étudiée par E. Geneuil dans le laboratoire du Pr Blary (8) et utilisée notamment par Labat (12), par Damiens (5), par Chelle et par Vitte (4) pour la recherche du brome dans différents tissus. Les organes, aussi finement pulpés que possible, sont mélangés avec le dixième de leur poids de magnésie calcinée et introduits dans une capsule de platine à fond plat assez grande pour ne pas être remplie à plus de la moitié de son volume. On dessèche le tout au bain-marie ou à l'étuve à 100-110°. L'incinération se fait au mouffle, mais en ayant bien soin de déposer la capsule juste à l'entrée du four ouvert afin de ne jamais dépasser le rouge sombre. Il faut prendre garde, surtout au début, de ne pas

remuer la masse, car on lui ferait perdre la porosité qui facilite l'accès de l'air et favorise la combustion. Au fur et à mesure que la matière est détruite sur le bord de la capsule qui regarde l'intérieur du four, on fait tourner la capsule de façon à mettre successivement tout le pourtour de la masse en face de l'intérieur du four. On arrête l'opération quand les cendres obtenues sont blanches. Il est bon de ne pas activer l'opération; sa durée est de trois heures au minimum, sinon on risque de volatiliser le brome combiné sous forme de bromure.

Les cendres sont alors reprises par environ 100 cc. d'eau contenant le dixième de son volume d'acide azotique, on chauffe jusqu'à ébullition, on filtre et on lave le filtre avec de l'eau azotique qui est réunie au premier filtrat.

Pour isoler le brome de cette solution, nous avons utilisé la technique que Labat (11) a fait connaître dès 1907 et qu'ont employée depuis Damiens en 1921, puis plus tard, Chelle et Vitte (4) et Chataignon. Elle consiste à insolubiliser le brome sous forme de bromure d'argent et à réduire les halogénures argentiques ainsi obtenues par l'hydrogène naissant. Pour cela, au liquide d'épuisement des cendres, on ajoute III gouttes d'acide chlorhydrique et 30 cc. de solution décinormale d'azotate d'argent (vérifier qu'il y en a en excès); on porte à l'ébullition et on place le vase sur le bain-marie pendant trois heures. On laisse ensuite refroidir, on décante la majeure partie du liquide surnageant le précipité d'halogénures d'argent, puis on recueille ces derniers et on les lave par centrifugation. On doit faire un nombre de lavages suffisant pour enlever toutes traces d'acide azotique.

Pour la réduction des halogénures, on met le culot en suspension dans 4 cc. d'eau distillée versés dans le tube à centrifuger lui-même, on ajoute III gouttes d'acide sulfurique pur, quelques fragments de grenaille de zinc. La réduction s'effectue. On peut considérer qu'elle est terminée au bout de vingt minutes.

On filtre, lave, et on complète le filtrat avec de l'eau distillée de façon à obtenir un liquide dont le volume soit dans un rapport avec le poids d'organe incinéré.

Pour la caractérisation et le dosage du brome, délaissant la réac-

tion à la fluorescéine que Labat avait employée dès 1907 (12) pour établir d'une façon définitive la présence du brome à l'état normal chez l'homme, on a recours à la réaction très simple et spécifique de Deniges et Chelle (6) : A 10 cc. de liquide précédemment obtenu, on ajoute VIII gouttes d'acide chlorhydrique pur, VIII gouttes de solution à 10% de chromate de potassium et 2 cc. d'acide sulfurique pur. On agite et on plonge le tube dans l'eau froide pendant cinq minutes, on ajoute 2 cc. de réactif sulfo-fuschiné (7) et 2 cc. de chloroforme lavé à l'eau. On agite fortement pendant une minute; on laisse reposer. On ajoute II gouttes de bisulfite de sodium afin d'éliminer l'iode possible; on agite encore; le chloroforme se sépare coloré en violet. La teinte obtenue est proportionnelle à la quantité de brome entrée en jeu.

Quant au dosage, on le fait par comparaison avec des étalons. Dans huit tubes semblables à celui dans lequel on a effectué la réaction précédente, on verse 10 cc. d'une solution aqueuse de bromure de potassium renfermant 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 10 mg. de brome par litre. On effectue la réaction, et l'on compare. Si la teinte obtenue avec l'organe est plus intense que celle du tube n° 10, on diluera de façon convenable le liquide à essayer. De toutes façons, un calcul simple permettra de trouver la quantité de brome contenue dans 100 gr. d'organe.

C'est ainsi que nous avons trouvé dans les tissus examinés :

| *Organe* | *Brome en mg. p. 100 g. d'organe frais* |
|---|---|
| Peau malade | 52 |
| Thyroïde | 11 |
| Surrénales | 10 |
| Foie | 6 |
| Rein | 4,4 |
| Peau saine | 3,5 |
| Cerveau | 3,5 |

Le corps thyroïde contenait naturellement de l'iode normal.

Ces quantités de brome sont-elles normales?

En 1852, Grange (9) avait annoncé que l'urine humaine contenait constamment du brome à l'état de bromure d'origine alimentaire. En 1868, Rabuteau (15) arrivait aux mêmes conclusions. En 1898, Daris Baldi (1), envisageant l'étroite parenté du brome et de l'iode, pensa que ces deux halogènes pourraient bien se trouver côte à côte dans la glande thyroïde. Et l'auteur, en effet, annonça qu'il a trouvé du brome en opérant sur un échantillon de thyroïdine provenant de la maison Merck, sur de la glande thyroïde fraîche prise à l'abattoir et sur une substance préparée par lui-même à l'aide de glandes fraîches. La même année, Padere (14) signala la présence du brome dans la glande pituitaire et dans le système nerveux central de l'homme et du chien. En 1900, Bourcet (2) fit connaître qu'il lui était souvent arrivé de déceler du brome à côté de l'iode dans les organes animaux et les produits alimentaires qu'il a examinés. Enfin, en 1907, Jacob Justin (10) en aurait trouvé dans tous les organes humains.

Mais, en étudiant de près les travaux précédents, on constate que les techniques qu'ils ont employées ne sont pas exemptes de tout reproche; c'est pourquoi Labat (*loc. cit.*), reprenant la question sur de nouvelles bases, montra d'une façon indiscutable que le brome existe normalement dans les organes de l'homme et qu'il y est apporté par l'alimentation et surtout par le sel marin. Or, la thyroïde humaine, l'organe le plus riche en brome, contient, selon les cas, de 0,15 mg. à 2,5 mg. pour 100 g. de glande fraîche. Damiens (5) qui a confirmé les travaux de Labat concernant la présence du brome chez l'homme, a trouvé les chiffres suivants.

| | *Brome p.* 100 *d'organe frais* |
|---|---|
| Suicide : | — |
| Poumons | 0,20 |
| Foie | 0,18 |
| Rein | 0,25 |
| Intoxiqué par les gaz d'un moteur : | |
| Poumons | 0,28 |
| Foie | 0,37 |
| Mort accidentelle : Poumons | 0,14 |

On voit donc que les organes de la malade examinée contenaient des quantités de brome nettement supérieures à la normale. Elles sont égales et même supérieures souvent aux doses que P. Carnot et J. Coirre (3) et que Labat (13) ont trouvées après administration de bromures à des animaux d'expérience. Et le fait que l'autopsie a eu lieu plusieurs jours après que la malade avait interrompu toute absorption de médicament bromé laisse supposer qu'elle était vraiment saturée de cet halogène.

Pour montrer l'analogie entre les bromides et les iodides, nous allons maintenant donner un résumé d'observation d'iodide d'une malade qui a été hospitalisée il y a quelques années dans le service du Professeur Petges. Au sujet de cette observation, nous donnerons aussi un résumé des analyses faites à ce moment-là par le Professeur Labat.

**Observation IX**

*Iodides végétantes* (*Pelges*). *Résumé d'une observation qui n'a pas été publiée.*

Il s'agit d'une femme de 43 ans présentant un état pathologique chargé (pleurésie, rhumatisme déformant).

En 1930, la malade ayant ingéré pour son rhumatisme un remède qu'elle ne peut préciser, présente des accidents aigus qui peuvent faire penser à une intoxication médicamenteuse iodique, se manifestant par de l'albuminurie, de l'œdème de la face et de la glotte.

En 1932, après l'absorption d'un nouveau médicament, elle présente une violente poussée d'acné de la face.

Au moins de novembre 1933, la malade atteinte d'une affection pulmonaire aiguë fait appeler son médecin qui lui ordonne une préparation à base d'iodure de caféine et de théobromine. Les doses absorbées sont normales, mais alors que les lésions pulmonaires régressent, on voit apparaître au niveau de la face et des bras des lésions d'abord bulleuses, puis rapidement végétantes. L'état général s'aggrave et la malade entre rapidement dans le coma.

Fig. 2. — Iodides (Observation IX).
Malade du professeur Petges.

Le 2 décembre elle est portée à l'hôpital. On pose le diagnostic d'iodide bulleuse et végétante. L'évolution est rapidement fatale avec coma persistant et œdème généralisé. Mort le 14 décembre. En résumé, il s'agit d'une intoxication iodique chez une femme débilitée par une affection pulmonaire aiguë et probablement sensibilisée antérieurement à l'iode.

**Biopsie**. — Lésion cutanée : sur la presque totalité de la coupe, on note une hyperplasie épithéliale avec hypertrophie des espaces interpapillaires. Pas de cellules à éléidine. En un point, vaste région abcédée atteignant la région de l'hypoderme. Cette région est envahie par des polynucléaires. Le chorion, en dehors de cette partie abcédée, est formé par des trousseaux conjonctifs onduleux pauvres en cellules. Quelques follicules pileux et glandes sébacées épidermisées.

**Nécropsie**.

*Foie*. — Gros, descendant jusqu'à l'ombilic, très friable, couleur chocolat.

*Rate*. — Normale.

*Rein*. — Très petit, scléreux avec quelques hémorragies sous-capsulaires. Parenchyme blanc nacré, corticale normale.

*Thyroïde*. — Non augmentée de volume. Aspect gelée desséchée. Ne présente pas les caractères de gelée de la thyroïde normale.

Au point de vue histologique :

*Rein*. — Lésions de glomérulite à différents stades, aboutissant à une fibrose partielle ou à une sclérose hyaline totale de certains glomérules. On note aussi quelques symphyses glomérulaires. D'autre part, les tubes contournés présentent des dilatations avec desquamation de l'épithélium. Une réaction fibreuse interstitielle assez marquée en certains points, caractérisée en d'autres par une infiltration lymphoïde serrée.

*Thyroide*. — Acini de taille variable, mais sans grande modification. L'épithélium est plutôt endothéliforme ; noyaux bien colorés. La colloïde est bien homogène : en somme, pas de lésions appréciables.

Le Professeur Labat, avec son assistant M. Kergognou (*Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1934, fasc. II,

p. 89) a examiné quotidiennement les urines. Voici les résultats donnés par le tableau suivant :

| *Dates* | *Volume d'urine émises en 24 heures* | *Iode en milligrammes* — *par litre* | *par 24 h.* |
|---|---|---|---|
| 7 décembre 1933 ..... | 340 cc. | 232 | 78 |
| 8 — ..... | 240 cc. | 221 | 53 |
| 9 — ..... | 500 cc. | 279 | 139 |
| 10-11 — ..... | 410 cc. | 127 | 52 |
| 12 — ..... | 450 cc. | 275 | 68 |
| 13 — ..... | 500 cc. | 111 | 55 |

Du 7 au 13 décembre inclu, la malade a donc éliminé 345 milligrammes d'iode, alors qu'elle n'en avait pas absorbé depuis le 2 décembre.

La recherche et le dosage de l'iode ont été faits dans la thyroïde, le rein, la rate, le foie. Les résultats ont été les suivants :

| *Organes* | *Humidité* % | *Matières sèches après dessiccation à 100°* | *Iode en milligrammes* — *p. 100 de matière fraîche* | *p. 100 de matière fraîche* |
|---|---|---|---|---|
| Thyroïde..... | 62,99 | 37,01 | 37 | 99,8 |
| Rein ..... | 71,27 | 28,73 | 8,4 | 29,4 |
| Rate ..... | 70,94 | 29,06 | 8,5 | 29,3 |
| Foie ..... | 73,09 | 26,91 | 8,1 | 30,1 |

Nous n'insisterons pas pour montrer l'analogie des bromides et des iodides. Nous ferons remarquer que l'iode donne plus fréquemment des éruptions bulleuses. Milian dit que dans beaucoup de bromides bulleuses l'iode peut être en cause, car il est très difficile, en effet, d'avoir des préparations de bromure pures, ne contenant pas de traces d'iode.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous ne nous proposons pas d'étudier l'anatomie pathologique de toutes les lésions cutanées rencontrées dans les bromides, mais simplement de rappeler brièvement ce que l'on voit quand on examine au microscope un élément éruptif de bromide végétante. Cette question a été très bien étudiée par Bloch et Guerrieri en particulier : tous aboutissent aux mêmes conclusions.

Les lésions intéressent à la fois les deux étages de la peau et elles sont avant tout d'ordre inflammatoire. Les follicules pilo-sébacés sont souvent envahis par la suppuration.

L'épiderme est œdémateux; les cellules sont gonflées; les espaces intercellulaires sont élargis sans qu'il y ait cependant une spongiose véritable; il est infiltré de nombreuses cellules migratrices. Les deux modifications les plus caractéristiques sont l'acanthose et la présence d'abcès intra-épidermiques : les bourgeons interpapillaires sont très allongés, composés de cellules épineuses claires étirées perpendiculairement à la surface de l'épiderme, présentant parfois des mitoses; certaines sont plus volumineuses et peuvent contenir deux ou trois noyaux, à tel point qu'un examen superficiel pourrait faire songer à un épithélioma spinocellulaire, mais nulle part la basale ne se trouve rompue et on ne trouve pas de globes cornés épidermiques.

La couche cornée est épaissie elle aussi, mais irrégulièrement et par endroits seulement.

La couche granuleuse fait défaut et l'épiderme est parakératosique. De même, le pigment mélanique fait défaut dans la couche basale.

Au sein du corps muqueux hypertrophié se trouvent des cavités de dimensions variables, qui résultent de l'élargissement des espaces intercellulaires et aussi de la fonte des cellules malpighiennes : au centre de la tumeur, ces cavités sont profondément situées au contact du derme. Au niveau de la périphérie du bourrelet inflammatoire qui sépare la tumeur de la peau saine, ces cavités sont très superficielles et soulèvent la couche cornée très amincie à ce niveau, comme s'il s'agissait d'une bulle de pemphigus. Quoiqu'il en soit, ces cavités sont remplies d'éléments cellulaires libres, composés en grande partie de leucocytes polynucléaires neutrophiles, mais aussi de cellules rondes et de plasmocytes : les éosinophiles font défaut. Cet infiltrat s'ouvre la plupart du temps au niveau d'un orifice pileux.

On trouve presque toujours dans ces cavités intraépidermiques, des germes pathogènes, le plus souvent les staphylocoque, mais aussi le streptocoque, comme dans l'observation VIII. Dans une observation de Spillmann et Watrin, des examens répétés et des colorations variées n'ont décelé la présence d'aucun germe.

Les papilles dermiques et le chorion sont eux aussi le siège d'une inflammation intense. Les capillaires sanguins sont dilatés, leurs parois endothéliales infiltrées et augmentées de volume; il n'y a pas d'abcès volumineux comme dans l'épiderme, mais il y a de nombreux nids de polynucléaires disséminés dans tous les étages du derme.

En résumé, ces lésions intéressent surtout les deux étages de la peau et sont d'ordre inflammatoire. En particulier, dans l'épiderme il existe de l'acanthose et des petits abcès intra-épidermiques.

Ces images histologiques ne sont pas spécifiques des bromides végétantes, on les observe également dans les pemphigus végétants, dans les dermites syphiloïdes végétantes, etc...

Pour ce qui concerne l'anatomie pathologique des différents organes de malades atteints de bromides, nous n'en avons

pas rencontré dans la littérature pour la bonne raison que presque tous les malades ont guéri. Nous avons donné des résultats d'examen anatomo-pathologiques de rein et de foie au sujet de la malade de l'observation VIII, qui a succombé. Ces examens n'ont montré qu'un léger état de congestion de ces organes.

Guerrieri ayant provoqué chez des animaux de l'acné bromique, a examiné différents organes.

Il a opéré sur des lapins, des souris et des chiens. Il leur a administré soit du bromure de potassium, de sodium ou des polybromures à la dose de 0 gr. 10 par kilogramme de poids d'animal : dose permettant une survie assez longue et la production d'acné bromique. Les bromures étaient donnés, soit par voie buccale pendant deux à cinq mois, soit par voie hypodermique pendant un temps moins long.

Cet auteur a examiné la peau malade, les poumons, le cœur, le foie, les reins de ces animaux.

Nous ne revenons pas sur les lésions cutanées étudiées déjà chez l'homme. Pour ce qui concerne les poumons, le cœur et le foie, il n'a noté qu'un léger état de congestion de ces organes.

Mais les reins présentaient presque tous des lésions de néphrite à différents stades, à la fois néphrite interstitielle et parenchymateuse, avec prédominance de lésions à caractères hémorragiques surtout au niveau de la corticale. Guerrieri signale d'autre part que l'examen systématique des urines de ces animaux montrait très souvent la présence d'albumine et de cylindres.

Enfin du côté des éléments figurés du sang, il ne semble pas y avoir de modifications tant au point de vue quantitatif que qualitatif. En particulier pas d'éosinophilie, mais légère diminution du nombre des hématies.

## RÉACTIONS BIOLOGIQUES ET PATHOGÉNIE

Nous avons vu dans le premier chapitre de cette étude des bromides, que Guthmann, Pasini ont démontré que le brome se trouve en plus grande quantité dans les productions pathologiques des bromides. Les récents dosages du Professeur Labat avec chiffres à l'appui, mettent cela en évidence. Nous n'avons pas trouvé de travaux antérieurs à ceux du Professeur Labat au point de vue du dosage du brome dans ces productions pathologiques.

Expérimentalement chez l'animal, Guerrieri a reproduit l'acné bromique chez le lapin, la souris, le chien, en leur faisant ingérer ou en leur injectant du bromure de potassium, de sodium, des polybromures à la dose de 0 gr. 10 par kilogramme de poids d'animal. Cet auteur a trouvé que le brome se localise non seulement dans les éléments histologiques de la peau mais aussi dans les poils. Il a montré que le processus inflammatoire de l'acné bromique atteint le follicule pileux et la région folliculaire. Il envahit aussi le corps papillaire et la région sous-papillaire ainsi que les glandes sébacées et sudoripares. Parmi les viscères, c'est le rein qui est le plus touché expérimentalement. Les urines contiennent rapidement de l'albumine. Le rein est touché dans sa couche corticale sous la forme de néphrite hémorragique et dans la couche médullaire, infiltrée de leucocytes.

Chez l'homme, Bruno Bloch a pu reproduire expérimentalement des bromides végétantes : chez une malade qui a succombé à une intoxication par le bromure, il a reproduit au niveau de territoires cutanés sains soumis à des scarifications,

des lésions identiques à celles qui étaient apparues spontanément chez le malade.

Bloch, par la méthode des tests cutanés, a pu reproduire chez une malade des lésions expérimentales absolument identiques aux lésions spontanées en soumettant la peau à l'application de pommade bromurée à 30 % et encore à l'application de pommade iodée à 30 %, de préparations à base de fluor, des substances comme la cantharide, la soude à condition d'une irritation préalable. Par contre, le chlore organique et anorganique ne provoquait pas de réactions.

Nous avons vu dans une observation déjà rappelée, que Sérazy, Lefèvre et Horovitz ont obtenu une cuti-réaction positive chez un nourrisson atteint de bromides bulleuses, en scarifiant le bras avec un vaccinostyle trempé dans une solution de bromure de potassium à 10 % : sept jours après cette intervention, une bulle typique apparaissait sur le point scarifié.

Nous avons vu enfin dans l'observation rapportée par Scomazzoni, des cuti-réactions à la quinine, à la morphine, au bromure de sodium faites en vue du diagnostic, à la fois chez l'enfant porteur des lésions cutanées, et chez des enfants n'ayant aucune lésion. Il y eut seulement une cuti-réaction positive avec le bromure de sodium chez l'enfant qui avait l'éruption cutanée, ce qui fit faire le diagnostic de bromides.

A la lumière de ce que nous avons pu voir dans les différents travaux ou dans les différentes observations concernant les bromides et aussi les quelques tests biologiques, comment envisager la pathogénie de cette affection ? Les théories sont nombreuses, ce qui prouve leur insuffisance.

Nous ne retiendrons pas certaines théories faisant appel, soit à :

— Des phénomènes vasomoteurs (Auspitz, Crocker);
— Des troubles cardiaques, ou des glandes endocrines (Besnier et Dorjon, Malherbe, Dubois-Havenith, Ehlers);
— Des états d'hypochlorhydrie gastrique (Féré);
— Des acidoses diabétiques (Wile, Wright, Smith).

Et nous envisagerons maintenant les théories qui mettent en avant :

— L'effort d'élimination du médicament par la peau;
— Le biotropisme;
— L'idiosyncrasie.

### I. — L'effort d'élimination du médicament par la peau.

Comme Adamkievitz pour l'iode, Guthmann et plus tard Pasini ont émis l'hypothèse que le brome était éliminé par la peau.

Que le brome existe à l'état normal dans la peau, cela ne peut être contesté comme nous l'ont montré le Professeur Labat dans l'étude qu'il a faite sur ce sujet, Damiens, von Wyss, Ellinger et Katake, Sollmann et Pilker, Nencki et Schoumow, Buchner, Hoppe, Rosenthal, Donniger et Guerrieri chez l'animal; il reste à établir quel est ou quels sont les facteurs qui facilitent cette libération au niveau du revêtement cutané?

Pasini pense que le brome circule dans le sang combiné avec une albumine : cela paraît vraisemblable.

Pour Burgi, les composés bromés circulant dans le sang subiraient une transformation au niveau des glandes sudoripares et sébacées libérant le brome à ce niveau. Si cette explication peut être satisfaisante pour l'acné bromique, elle se montre insuffisante à expliquer la formation de vastes bromides végétantes aux endroits où les glandes sébacées et sudoripares sont peu nombreuses.

L'éruption pourrait d'ailleurs être favorisée par un léger traumatisme qui localiserait *in situ* le brome circulant dans le sang. On a vu en effet que Bloch, par simple scarification, avait obtenu des bromides et il compare cet effet du traumatisme à celui qui a été signalé par Kobner pour le psoriasis, par Kreibich et Fischer pour le lichen plan et l'érythème noueux, par Calmette et Guérin pour la vaccine, et qui nécessite pour se produire une lésion des capillaires des papilles dermiques, voisines ou non des follicules pilo-sébacés.

En faveur de cette théorie de l'effort d'élimination de la peau, la présence presque constante de néphrite, avec albuminurie et cylindrurie, peut faire penser que le rein ne remplit plus son rôle d'organe d'élimination du brome et que la peau supplée à cette déficience. S'agit-il d'un seuil d'élimination qui serait élevé à la suite de lésions du parenchyme rénal ? Cela est difficile à dire. Il faut noter encore que l'injection intraveineuse de chlorure de sodium peut déclancher une élimination de brome, quand l'élimination est arrêtée.

### II. — Biotropisme.

Milian fait la critique de cette théorie, reprenant les travaux de Bloch et en particulier les tests cutanés dans lesquels Bloch voit une irritation isomorphe, Milian dit que cette façon d'expliquer les faits remplace seulement par des mots le phénomène produit : irritation isomorphe, c'est-à-dire irritation de même morphologie produite par des microorganismes différents et ici, fait nouveau, comme par un agent chimique. Le biotropisme, dit Milian, explique beaucoup plus clairement ce mystère.

Les bromides végétantes, dit-il, sont cliniquement strictement comparables aux pyodermites végétantes qui, comme on le sait, sont d'ordinaire produites par le staphylocoque. Or le staphylocoque se trouve usuellement dans les bromides, non seulement dans les cultures, procédé de recherche que l'on pourrait qualifier de trop sensible, mais encore dans les frottis du pus des bromides.

Il n'est pas possible que des substances aussi différentes que le bromure de potassium, les alcalis, la cantharide, le traumatisme, produisent des effets identiques : les néoformations végétantes. Un intermédiaire capable de ces effets est nécessaire, ainsi dans la pratique journalière, ne voyons-nous une plaie simple ne se compliquer de néoformation végétante que quand elle est secondairement infectée par le staphylocoque, les pyodermites végétantes, le botryomyocome en sont un excellent exemple.

Le type pyodermite végétante est réalisé surtout lorsque le follicule pileux est envahi par le staphylocoque, de là les petits abcès miliaires obtenus par pression de la néoformation par un de ses diamètres et qu'on observe aussi dans le kérion trichophytique pour la même raison de localisation.

L'intermédiaire obligatoire au brome ou à l'iode est le staphylocoque présent antérieurement dans le sang circulant ou à l'orifice des follicules pileux. Dans l'expérience de la cuti-réaction avec l'iode en pommade à 30 % dans de la vaseline, les meilleures conditions sont réalisées : irritation intense due à une quantité d'iode que l'on ne rencontre pas normalement dans la clinique, présence de vaseline qui stagne dans les orifices pileux qu'elle bouche, où elle emprisonne dans une atmosphère d'étuve les micro-organismes présents dans les follicules.

L'épreuve de la cuti-réaction est d'autant plus facilement positive que tout foyer d'infection cutanée essaime à l'entour et à très grande distance, tantôt sous forme visible comme le *pityriasis faciei* qui envahit tout un visage et le cou à l'occasion de quelques bulles d'impétigo, tantôt d'une manière occulte que le produit chimique vient révéler.

Cette interprétation pathogénique de Milian a été vérifiée par Hudelo et Rabus. Elle est très vraisemblable pour un très grand nombre de cas survenus chez l'adulte. Elle ne peut expliquer les bromodermies fœtales et congénitales, et d'autre part, dans le cas rapporté par Spillmann et Watrin, elle ne peut être invoquée parce que, après les examens bactériologiques répétés, il n'a pu être constaté l'existence d'aucun germe microbien dans les abcès du corps muqueux de Malpighi et du derme.

### III. — Idiosyncrasie.

L'hypothèse pathogénique la plus vraisemblable est celle qui rapporte les bromodermides à une idiosyncrasie, c'est-à-dire à une sensibilité innée et constitutionnelle. Cette sensi-

bilité est démontrée expérimentalement par la méthode des tests cutanés dont nous avons parlé, permettant d'obtenir par ces tests une lésion du type de celles que présentent la malade.

Cette sensibilisation peut apparaître au cours de la vie intra-utérine et elle explique les bromides congénitales; elle peut persister longtemps après la cessation de toute médication bromurée, ce qui prouverait que le brome ingéré peut s'accumuler dans l'organisme sous forme d'une combinaison protéique. Nous avons déjà parlé de l'éventualité de ce composé protéique. Ce fait permettrait d'expliquer aussi la latence et la progression tardive des lésions.

Si cette idiosyncrasie se retrouve chez le malade de l'observation V, qui n'avait absorbé que 0 gr. 50 de bromure, on ne la voit pas chez la malade de l'observation VIII, qui avait absorbé pendant plus de vingt ans de fortes doses de bromure.

Après avoir envisagé ces trois théories, il semble que l'on puisse faire appel à une théorie mixte réunissant à la fois la théorie de l'effort d'élimination de la peau, ne serait-ce qu'à cause de la grande quantité de brome que l'on trouve au niveau des lésions, la théorie du biotropisme, car on est souvent en face de phénomènes infectieux importants, et enfin la théorie de l'idiosyncrasie qui met en avant cette sensibilité individuelle si remarquable dans la plupart des cas.

## DIAGNOSTIC

Nous n'envisagerons que le diagnostic des bromides végétantes.

C'est un diagnostic facile à condition d'y songer. Il faut avoir vu une fois de ces médaillons saillants caractéristiques.

Le diagnostic est d'abord celui de pyodermite végétante. Nous avons insisté sur les caractères tant cliniques qu'histologiques de ces lésions végétantes.

Le diagnostic différentiel se fera en éliminant :

— Les Pyodermites végétantes banales. Un traitement local bien conduit amène la guérison rapide des lésions. S'il s'agit de bromides, il n'en est pas ainsi.

— Le Kérion trichophytique qui siège dans les régions pileuses et non sur les parties glabres, tandis que les bromides n'affectent pas particulièrement les régions pileuses. Le kérion trichophytique est d'ailleurs généralement plus volumineux, plus suppuré, plus douloureux. L'examen microscopique fait aussi le diagnostic.

— La Tuberculose papillomateuse. Le résultat d'un examen histologique fait après biopsie nous montrera les lésions caractéristiques de cette affection.

— Les Syphilides végétantes. Ici la réaction sérologique nous sera d'un précieux secours. Il arrive aussi parfois que l'on institue un traitement d'épreuve qui se révèle inefficace dans le cas de bromides végétantes. Rien n'empêche d'autre part un syphilitique de faire une éruption de bromides végétantes à l'occasion de l'absorption de bromure.

— Le Pemphigus végétant bénin a une grande ressemblance

clinique et histologique. Toutefois, il n'y a pas d'éosonophilie sanguine ni d'éosinophilie constatée par l'examen histologique.

Quand on est en présence de lésions à type pyodermite végétante chez un nourrisson, il faut toujours penser à l'absorption de brome par la mère et passage de brome dans le lait de la mère.

Quand on n'a pas pu retrouver dans les anamnestiques l'absorption d'un composé bromé et qu'on soupçonne toutefois cette absorption, il reste à notre disposition deux procédés :

1° La recherche du brome dans les urines;

2° La méthode des tests cutanés. Nous avons vu que cette méthode à donné des résultats intéressants à Scomazzoni pour permettre de préciser un diagnostic.

## PRONOSTIC

Le pronostic des bromides cutanées est en général bénin et il suffit de supprimer la cause pour voir disparaître les effets plus ou moins rapidement. Il faut remarquer que les phénomènes cutanés ne commencent à régresser que quelques jours après la suppression du médicament, tandis que souvent, dans les premiers jours, on voit, malgré la cessation d'ingestion de médicaments bromurés, l'extension des lésions.

La plupart des cas rapportés dans la littérature dermatologique se sont terminés par la guérison. Nous n'avons trouvé qu'une évolution fatale dans le cas rapporté par Bloch. Sa malade a succombé après avoir absorbé en cinq mois moins de 17 grammes de bromure de potassium, mais elle était auparavant dans un état de santé très précaire et l'autopsie révéla comme cause directe de la mort, une thrombose du sinus transverse et une embolie de l'artère pulmonaire gauche ; d'autre part, elle mourut plus d'un an après la cessation d'ingestion de bromure. Aussi, malgré l'intensité des lésions cutanées, malgré l'atteinte des muqueuses bucales et conjonctivales, on peut se demander s'il faut mettre sur le compte exclusif de l'intoxication bromurée l'hyperleucytose (22.000 leucocytes), l'éosinophilie intense (14,5 %), l'anémie globulaire (3.100.000 hématies), l'hyperthermie (38°-39°), l'oligurie. Il est permis de supposer avec Milian que le bromure a pu déclancher une action biotropique intense, une septicémie staphylococcique (car le staphylocoque avait été identifié dans les lésions cutanées) qui a finalement entraîné une issue fatale.

Enfin, la malade dont nous avons rapporté l'observation : observation VIII, a aussi succombé sans qu'on puisse noter l'apparition d'une autre affection intercurrente. L'autopsie pratiquée avec soins n'a révélé aucune cause spéciale de mort.

## TRAITEMENT

Il doit être prophylactique et curatif.

### Traitement prophylactique.

Il est bon de mettre en garde le public contre l'innocuité de certaines drogues qu'ils prennent sans conseil médical, mais sur la simple vue d'une réclame tapageuse d'un journal non médical. Spillmann a insisté sur cette question importante.

Quand on prescrit du bromure à un malade, il faut veiller avec soin au bon fonctionnement du tube digestif et dépister les signes d'intolérance, intolérance que rien ne permet de prévoir à priori. Il convient de surveiller tout spécialement l'état fonctionnel des reins et proscrire d'une façon formelle ces médicaments au sujet atteint d'insuffisance rénale. A la moindre manifestation toxique, on doit suspendre le traitement.

A titre préventif, Milian préconise l'administration d'adrénaline *per os* à la dose de XC gouttes par jour prises en trois fois, l'adrénaline pouvant être remplacée par l'éphédrine.

### Traitement curatif.

Il faut d'abord supprimer la cause. La suppression de la potion causale est évidemment la première chose à faire et c'est là le principal facteur de guérison, mais comme on l'a vu, bien souvent les bromides continuent à évoluer malgré cette suppression; cela est dû, d'après Milian, d'une part au

fait que le bromure est lent à s'éliminer, et d'autre part, que les agents pathogènes animés (staphylocoques) continuent à pulluler pour leur propre compte dans le follicule pilo-sébacé.

Il ne suffit donc pas de supprimer la cause, il faut traiter les accidents.

On peut conseiller les badigeonnages à l'iode deux fois par semaine, les pansements humides boriqués, les lavages au sulfate de cuivre.

Milian ajoute l'administration d'adrénaline ou d'éphédrine.

Se basant sur certains travaux de dermatologistes des Etats-Unis, Wile, Wright et Smith, qui ont prouvé que le chlore pouvait se substituer au brome dans l'organisme, il est rationnel d'employer dans le traitement des bromides des injections de sérum salé. Il nous paraît intéressant d'illustrer ce moyen de traitement par une observation publiée par Gaumond.

**Observation X**

*Traitement d'un cas de bromides par des injections intraveineuses de sérum salé.* (Gaumond, *Bul. Soc. Méd. Hôp. de Québec*, sept. 1933, n° 9.) *Résumé d'observation.*

Il s'agit d'une jeune fille de 21 ans admise à l'hôpital le 27 juin 1932. Sa vie se passe sans incident jusqu'en juin 1932, alors elle consulte un médecin pour des troubles digestifs sans caractères particuliers. Le lendemain de sa visite, le 13 juin, la malade commence à prendre le médicament conseillé par son médecin et qui consiste en comprimés qu'elle prend à raison de trois par jour.

Dès le 16 juin, la malade note de petits « boutons » apparaissant dans le dos et dans la région pectorale gauche. A ce moment existent déjà sur les jambes des taches rouges de la dimension d'une pièce de dix sous au nombre de six ou sept. Tous ces éléments, taches et « boutons », sont légèrement prurigineux. Elle part alors à la campagne croyant retirer un bénéfice d'un séjour en cet endroit, mais se voit obligée de revenir en ville au bout de quelques jours.

Le samedi 25 juin, incapable d'aller voir son médecin, elle demande

sa visite et celui-ci lui conseille de gagner l'hôpital, car tous les éléments éruptifs ont augmenté de volume; il en est apparu de nouveaux et la malade accuse de nouveau des douleurs très intenses, douleurs qui nécessitent l'administration d'un calmant (morphine).

A son entrée, nous nous trouvons en présence d'une malade qui souffre manifestement, ayant peine à marcher et qui présente une éruption d'aspect bizarre. Cette éruption est diffuse, siégeant à la face et aux membres, tant supérieurs qu'inférieurs avec de rares éléments sur le tronc. Les uns sont papuleux, les autres végétants, énormes, semblant contenir du pus et entourés d'une zone érythémateuse intense.

Nous portons pour l'instant le diagnostic de pyodermite d'un type spécial, quitte à rechercher pendant l'hospitalisation de la malade les raisons du caractère très particulier de l'éruption. Un examen d'urine est fait dès le lendemain de son entrée et ne révèle rien d'anormal, la température est à 98°3 F.

En face de cette éruption généralisée, bizarre, n'atteignant pas l'état général, notre diagnostic s'oriente dans une direction opposée à celle de l'infection et nous suspectons une origine artificielle, médicamenteuse tout au moins, à cette dermatose particulière. Le caractère végétant et douloureux des lésions nous porte à croire qu'il pourrait s'agir d'une éruption causée par l'absorption de bromure, hypothèse que nous ne devons pas tarder à confirmer.

Le 5 juillet, la recherche de brome dans les urines, faite sur notre demande, permet d'en déceler des traces marquées quinze jours après la dernière prise du médicament. Dans la suite, nous apprenions du médecin de la malade qu'elle a pris du 13 au 31 juin, vingt-quatre comprimés connus sous le nom de « Trois bromures » à raison de trois comprimés de V grains par jour. Ce renseignement n'avait pu être obtenu de la malade elle-même malgré nos demandes répétées.

Dès le 11 juillet, toute trace de bromure a disparu des urines, la température est toujours normale, mais la malade accuse de violentes douleurs, cause d'insomnie.

Le 16, malgré la non-absorption de bromure et des purgatifs répétés, les éléments éruptifs sont peu modifiés. Ces éléments sont

en très grand nombre : la malade a pu en compter 126. Ceux de la face qui étaient papuleux, acnéiques, sont en voie de disparaître. L'unique élément végétant sur la poitrine est très affaissé, et ceux des avant-bras diminués de moitié.

Sur les membres inférieurs où les lésions sont plus accusées, il s'agit d'éléments arrondis, de la dimension moyenne d'une pièce de cinq sous, bien limités, de couleur sombre, affaissés au centre et moins tendus qu'au début. Tout au pourtour, une zone circulaire de desquamation, vestige de l'érythème initial. Au tiers inférieur des deux jambes, les éléments végétants sont de la dimension d'une pièce de 5 francs, de couleur brunâtre, avec hémorragies punctiformes à leur centre qui est affaissé. Du côté droit, ils forment un demi-cercle à la jambe.

Sous l'effet de la thérapeutique appliquée, toutes les végétations diminuent de volume, les douleurs cessent et lorsque la malade quitte l'hôpital le 2 septembre, il ne persiste plus qu'une pigmentation brunâtre aux endroits ou avait siégé l'éruption. Cette pigmentation est très lente à disparaître puisqu'elle existe encore, et fait curieux à noter, plusieurs des éléments éruptifs ont une tendance chéloïdienne.

Pour le traitement, nous avons d'abord utilisé le moyen thérapeutique logique qui découlait du diagnostic posé : celui de supprimer tout bromure. Malheureusement ce moyen fut insuffisant, car deux semaines après cessation du médicament, la malade éprouvait encore de grandes souffrances et son éruption n'était que très peu diminuée.

Des auteurs français, Richet et Toulouse en particulier, prétendent qu'un malade supporte mieux le bromure s'il est soumis à un régime déchloruré; nous avons soumis ceste malade à ce régime pour quatre jours, du 8 au 12 juillet, sans aucun bénéfice pour son éruption et sans aucune diminution des douleurs. Cette technique est peut-être très bonne pour favoriser la tolérance du brome, mais, comme elle semblait inactive, nous avons soumis notre malade au régime contraire. D'après Wile, Wright et Smith, le chlore pourrait se substituer au brome et ils suggèrent des injections intraveineuses de sérum salé au nombre de 2 à 5 injections de 100 cc. à 400 cc.

répétées si nécessaire à des intervalles de trois ou quatre jours. Ils indiquent en même temps que ces injections produisent un certain état de « choc » avec néphrite passagère due sans doute à l'élimination du brome que l'on retrouve rapidement dans l'urine après chaque injection de sérum salé.

Le 12 juillet, la malade est à un régime ordinaire auquel nous ajoutons une cuillerée à thé de sel (ClNa) dans huit onces d'eau, prise à chaque repas. A cette date, il n'y a pas de brome dans les urines et les éléments éruptifs sont sans changement, occasionnant encore de violentes douleurs. Les choses traînent en longueur, nous faisons le 23 juillet, une injection de 250 cc. de sérum salé intraveineux. L'injection est bien supportée, et deux jours après, le laboratoire nous répond qu'il y a des traces marquées de brome alors qu'avant l'injection de sérum salé on n'avait pu en déceler. Les jours suivants, les éléments éruptifs s'affaissent, mais très peu, et les douleurs diminuent de beaucoup, ce qui permet à la malade de dormir sans hypnotique, ce qu'elle n'a pas pu faire depuis son entrée.

Le 27 juillet, nous répétons l'injection de 200 cc. de sérum salé intraveineux. La malade, cette fois, fait une grosse réaction : frisson, vomissement, température à 101° F., douleurs abdominales et céphalée intense.

Dès le lendemain 28, tout est rentré dans l'ordre et la recherche du brome dans les urines nous indique qu'il y est en grande quantité. De ce jour jusqu'à sa sortie de l'hôpital, le 2 septembre, elle voit diminuer d'abord rapidement, puis lentement ensuite, tous ses éléments éruptifs, disparaître ses douleurs et peut, dès le 1er août, se lever et marcher, ce qu'elle n'avait pas pu faire jusqu'à ce moment.

L'heureuse influence de ce traitement doit être constante puisqu'il repose sur une base chimiquement exacte, on sait en effet que tout halogène (chlore, fluor, brome, iode) peut déplacer un halogène d'un poids atomique plus élevé de n'importe lequel de ses binaires, ce qui est illustré par l'exemple suivant : $2\,BrNa + Cl\,2 = 2\,ClNa + Br$.

Il est logique de supposer dans le cas qui nous occupe, que le chlore introduit chez cette malade sous forme de sérum salé, a

permis à l'organisme de se libérer en partie du brome qui s'y était accumulé démesurément en raison de la perméabilité médicamenteuse spéciale de cette malade.

Nous avons vu dans l'observation II qu'un traitement calcique par injection intraveineuse de 10 cc. de gluconate de calcium quotidien améliore rapidement la malade.

Pour terminer, au sujet du traitement, nous ferons remarquer que les malades disent souvent qu'ils préfèrent garder leurs accidents cutanés, car les accidents généraux sont plus graves pour eux que les accidents cutanés. Il est de toute évidence que le médecin devra chercher un succédané du bromure afin de laisser aux malades le bénéfice de la médication générale : par exemple, le tartrate borico-potassique ou le gardénal.

## CONCLUSIONS

I. Les bromides sont des dermites ou des toxidermies consécutives à l'absorption d'un composé bromé.

II. On les observe chez des sujets qui peuvent être au contact de l'acide bromhydrique, de vapeurs de brome, ou de bromoforme. Mais elles surviennent surtout après l'absorption de bromures. Elles apparaissent le plus souvent, chez l'adulte au cours d'un traitement d'épilepsie, chez l'enfant traité pour convulsions, agitation nocturne, chorée, somnambulisme, chez le nourrisson nourri au sein, quand la mère est soumise à un traitement bromuré.

III. Au point de vue clinique ces lésions sont polymorphes et peuvent être ramenées à tous les types de lésions cutanées élémentaires. On peut les grouper en bromides érythémateuses, bromides bulleuses, bromides pustuleuses et bromides végétantes. L'acné bromique (bromide pustuleuse) est la forme la plus fréquente. Les bromides végétantes ont un aspect pathognomonique avec leurs lésions en macarons. Ces lésions se manifestent sans signes généraux et le plus souvent sans douleur.

IV. Le dosage du brome fait par le professeur Labat, dans différents tissus, a montré l'accumulation de cet halogène dans la peau malade, et à un degré moindre dans la thyroïde, la surrénale, le foie, le rein, la peau saine et la substance cérébrale.

V. L'anatomie pathologique nous montre des lésions de pyodermites végétantes : les deux étages de la peau sont

intéressés, phénomènes d'ordre infammatoire, acanthose de l'épiderme et présence de petits abcès épidermiques et même dermiques. Du côté du rein, fréquence de lésions de néphrite.

VI. Pour la pathogénie il faut retenir l'effort d'élimination de la peau à cause de la grande quantité de brome accumulée à son niveau, du biotropisme à cause de la fréquence des phénomènes infectieux cutanés, l'idiosyncrasie à cause de cette sensibilité individuelle mise en évidence par des cuti-réactions positives aux bromures.

VI. Le diagnostic de bromide végétante doit être fait avec les pyodermites végétantes banales, le kérion trichophytique, la tuberculose papillomateuse; les syphilides végétantes, le pemphigus végétant. On sera aidé par la recherche du brome dans les urines et la méthode des tests cutanés.

VII. Le pronostic est en général bénin; mais on rencontre quelques formes mortelles.

VIII. Pour traiter les bromides, il faut, avant tout, supprimer la médication bromurée, puis favoriser l'élimination du brome par les urines, en particulier à l'aide d'injections intraveineuses de sérum salé, traiter les lésions cutanées, par exemple avec des badigeonnages à la teinture d'iode, des lavages au sulfate de cuivre ou des pansements humides à l'eau boriquée. Enfin on donnera avec intérêt de l'adrénaline ou de l'éphédrine.

# SERMENT

*En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.*

**Vu :**
*Le Doyen,*
P. MAURIAC.

**Vu, bon à imprimer :**
*Le Président,*
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
**Bordeaux, le** 29 mai 1942
***L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur***
***Recteur de l'Académie,***
André LIRONDELLE.

## BIBLIOGRAPHIE


**Bailey** (R. J.). — « Bromoderma » (*Proc. staff. Meet. Mayo clin.*, II, 630-633, 30 sept. 1936).

(1) **Baldi.** — « Présence du brome dans la glande thyroïde normale » (*Archives italiennes de biologie*, t. XXIX, 1898).

**Bloch** (B.). — « Pathogenesis of bromoderma » (*Ceska dermat.*, supp. 12, 45-55, 1931).

**Bloch** (B.) et **Tenchio** (F.). — « Clinical aspects and pathogenesis of bromoderma vegetaris, severe bromoderme with involvement of mucous membranes and fatal outcome, artificial production of bromoderma efflorescences in patient, demonstration of bromine in organs : case » (*Archiv. f. dermat. u. syph.*, 165 : 93-148, 1932).

**Bondurant** (C. P.) et **Campbell** (C.). — « Adrenal cortex extract in treatment of bromide eruption and bromide intoxication » (*J. A. M. A.*, 116 : 100-104, 11 janv. 1941).

**Boone** (F. H.). — « Bromide eruption in nursing infant » (*Canada M. A. J.*, 12, 570-571, Aug. 1932).

**Bory** (Louis). — « Les bromides » (*Le Progrès Médical*, n° 48, 2 déc. 1933.

**Brandt** (R.) et **Geeslin** (L. E.). — « Bromide rash resembling syphilis in patient with positive Wassermann reaction » (*J. M. A. Georgia*, 28 : 457-459, nov. 1939).

(2) **Bourcet.** — « Sur l'iode normal de l'organisme et son élimination » (C. R., 1900 et thèse de doctorat en médecine, Paris, 1900.

(3) **Carnot** et **Coirre.** — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1er mai, 3 juillet 1914.

**Carrera**. — « Bromides bulleuses » (*Presa med. argent.*, n° 31, p. 1500, 2 août 1939).

(3 *bis*) **Chataignon**. — *L'élimination du brome de l'organisme* (thèse pharm., Paris, 1937).

(4) **Chelle** et **Vitte**. — « L'acide monobromacétique et le brome normal dans les vins » (*Bull. des trav. de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1935, p. 179).

**Cornbleet** (T.). — « Excretion af bromide through skin » (*J. Invest. Dermat.*, I : 399-411, déc. 1938).

**Daumas** (P.). — *Bromisme cutané, éruptions bromuriques chez l'enfant; toxicodermies papillomateuses* (Montpellier, 1911).

(5) **Damiens**. — « Sur le brome existant normalement dans les tissus animaux » (*Bull. des Soc. de Pharm.*, t. 27, p. 609, 1920 et t. 28, p. 37, 1921).

(6) **Deniges** et **Chelle**. — « Nouveau réactif du chlore et du brome » (*Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1912, p. 470 et C. R. 1912, p. 1010).

(7) **Deniges**, **Chelle** et **Labat**. — *Précis de chimie analytique* (Maloine, t. I, p. 72).

**Diasio** (F. A.). — « Vegetating bromoderma, rapid recovery following use of intravenus injections of sodium chloride, case » (*Urol. and Cutan. Rey.*, 35 : 350-353, june 1931).

**Egoroff** (M. N.) et **Yastrebova** (A. F.). — « Tulerous halidoderma (skin eruption caused by halide salts) » (*Venereol. i Dermat.*, 8 : 45-53, juin-juill. 1931).

**Fessler** (A.). — « Bromide exanthem appearing as pemphigus vegetans and serpiginosus : case » (*Dermat. ztschr.*, 52 : 25-29, févr. 1928).

**Fontan**, **Joulia** et **Dupin**. — « Sur un cas de bromides végétantes chez un nourrisson » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, n° 32-33, p. 163, 7-14 août 1937, in *Soc. méd. infant. Bordeaux et Sud-Ouest*, séance du 10 mars 1937).

**Gate** (G.), **Cuilleret** (P.) et **Fumoux** (H.). — « Iodo-bromides végétantes » (*Bull. Soc. franc. de Dermat. et Syph.* (Réun. dermat. de Lyon), 46 : 198-200, mars 1à39).

**Gaumond** (E.). — « Bromides végétantes » (*Bull. Soc. méd. des hôp.*, Univers. de Québec, sept. 1933).

**Geneuil.** — *Application de la magnésie calcinée légère à l'incinération des matières organiques* (thèse de Pharmacie, Bordeaux, 1904).

**Goeckerman** (W. H.). — « Iododerma and bromoderma » (*Minnesota med.*, 12 : 408-413, juill. 1929).

**Guerrieri** (T.). — « Contributo allo studio dei bromodermi sperimentali » (*Gior. Ita. di dermat. e sifil.*, 68 : 1584-1615, déc. 1927).

**Hassmann** (K.). — « Bromoderma tuberosum und Hautallergie » (*Arch. f. Kinderh.*, 110 : 103-109, 1937).

**Jacob** (F. M.). — « Severs bromid eruption with scarring » (*Atlantic M. J.*, 30 : 786-787, sept. 1927).

**Jeanselme** et **Burnier.** — « Un cas de bromides végétantes » (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph.*, 34 : 169, mars 1927).

(9) **Grange.** — « Observations sur la présence de l'iode et du brome dans les aliments et les sécrétions » (C. R., 1852).

(10) **Justus** (Jacob). — « Uber der physiologischer Brom-Gehalt des organismus » (*Archiv. de Virchov*, vol. 190, 1907).

**Kimberly** (L. W.). — « Blood plasma bromide levels in bromoderma » (*J. Invest. Dermat.*, 2 : 341-342, déc. 1939).

(11) **Labat.** — « Recherche du brome à l'état de bromure dans les urines » (*Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1907, p. 231).

(12) **Labat.** — *Introduction à l'étude de la présence de brome dans les organes de l'homme* (thèse de médecine, Bordeaux, 1912).

(13) **Labat.** — « Localisation du brome après son administration thérapeutique » (*Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1914, p. 355).

**Lancaster** (A. H.). — « Bromoderma treated with sodium chlorid » (*South. M. J.*, 22 : 521-525, juin 1929).

**Lavis.** — « Bromide eruption in an infant an extensive case » (*J. Cutan. Dis. incl. Syph. N. Y.*, 1908, n° 326).

**Li** (H. C.). — « Bromoderma treated with infusions of sodium chloride report of case » (*Chinese M. J.*, 50 : 665-671, mai 1936).

**Lore** (S. E.). — « Case of bromide eruption in a child agead 7 months » (*Proc. Roy. Soc. Med. Lond.*, 1915, 14, VII).

**Loveman** (A. B.). — « Bromoderma, report of case complicated by pregnancy » (*Kentucky M. J.*, 32 : 553-556, oct. 1934).

**Mach** (R. S.). — « Erythrodermie généralisée consécutive à des injections bromurées intraveineuses guérie par le calcium » (*Rev. Méd. Suisse rom.*, 49 : 286-289, 25 avril 1929).

**Milian** (G.). — « Bromides végétantes » (*Paris Médical*, 21 mars 1925, p. 272).

— *Livre sur le biotropisme.*

— « Pathogénie des bromides » (*Rev. franç. de dermat. et vén.*, II : 393-394, juill.-août 1935).

**Nillmott** (C. B.). — « Drug eruption in child of 7 months (bromides). Erythema multiforme bullusum » (*Kentucky M. J.*, 22 : 408-469, oct. 1924).

(14) **Paderi**. — « La prenza des bromo nella glandola pituitaria e nel sistema nervoso centrale » (*Bol. Soc. med. chir. Pavia*, 1898).

**Pasini**. — « Dimonstrazione del bromo nelle produzioni patologiche del bromoderma umano e considerazioni sulla loro patogenesi » (*Gior. Ital. di dermat. e sifil.*, 68 : 1616-1624, déc. 1927).

**Rivas Cabello** (E.). — « Contribucion al estudio de las manifestaciones cutaneas de la intoxication bronica (chez l'enfant) » (*Actas dermo. sif.*, 25 : 821-837, juin 1933).

(15) **Rabuteau**. — « Recherche sur l'élimination des bromures et sur la présence du brome normal dans l'organisme » (*Gazette hebdom. de méd. et de chir.*, 24 avril 1868, p. 582).

(16) **Rabuteau**. — *Mémoires de la Soc. de Biol.*, 1868, p. 90.

**Sézary, Lefèvre** et **Horowitz** (P.). — « Bromide bulleuse du nourrisson (réactions cutanées expérimentales) » (*Bull. de la Soc. franç. de dermat. et syph.*, 39 : 508-510, avril 1932.

**Soroka** (E. I.). — « Vegetative bromoderma » (*Venerol. i dermat.*, 8 : 52-56, avril-mai 1931).

**Spillmann** (L.), **Watrin, Weis** et **Rosenthal**. — « Un cas de bromides végétantes chez un nourrisson dont la mère absorbait du bromure » (*Nourrisson*, 22 : 256-257, juill. 1934).

**Spillmann** (L.) et **Watrin**. — « Contribution à l'étude des bromides végétantes » (*Ann. de dermat. et syph.*, n° 9, sept. 1934; in *Presse Médicale*, n° 13, 13 févr. 1935).

**Sandbacka Holmstrom** (L.). — « Contribution to know ledge of bromide toxicoderma » (*Acta dermat. venereol.*, 18 : 194-204, avril 1937).

**Smith** (L. L.). — « Three case reports (bromids eruptions and anaphylaxis) » (*Arch. Ped.*, 42 : 679-691, oct. 1925).

**Skoog** (A. L.). — « Bromide intoxication involving brain and skin » (*J. Missouri M. A.*, 36 : 339-342, août 1939).

**Sugino** (T.). — « Ein Fall von Bromoderma squamosum et bullosum » (*Japan J. Dermat. et Urol.* (abstr. sect.), 36 : 99, nov. 1934).

**Van Longen** (J. A.). — « Bromin acne in infant suckling mother who had been taking sodium bromid » (*Nederl. Tydschr. v. genescsk.*, 2 : 2711-2712, 22 déc. 1933).

**Watrin** (J.). — « Bromides végétantes » (Réun. dermat. de Nancy, séance du 10 juill. 1937l in *Bull. de la Soc. de syph. et dermat.*, n° 7, juill. 1937).

**Wedroff** (N.). — « Comedones and acne resulting from action of bromine vapor, on skin : case » (*Dermat. Wchnchr.*, 86 : 693-695, 26 mai 1928).

Imprimerie BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux — 1942.